UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 58

HÉMOPHILIE CONGÉNITALE MORTELLE

ET

DIATHÈSE BILIAIRE FAMILIALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 avril 1922

PAR

FILIPPI (Paul)

Né à Gatti di Vivario (Corse), le 6 mai 1895

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

DUCAMP, professeur, *Président.*
VIRES, professeur.
DELMAS, agrégé.
MARGAROT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

HÉMOPHILIE CONGÉNITALE MORTELLE

ET

DIATHÈSE BILIAIRE FAMILIALE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 58

HÉMOPHILIE CONGÉNITALE MORTELLE

ET

DIATHÈSE BILIAIRE FAMILIALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 avril 1922

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

FILIPPI (Paul)

Né à Gatti di Vivario (Corse), le 6 mai 1895

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

DUCAMP, professeur, *Président.*
VIRES, professeur.
DELMAS, agrégé.
MARGAROT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
	GRYNFELTT.
Physiologie	HEDON.
Physique médicale	N...
Chimie biologique et médicale	DERRIEN, *doyen*.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	MASSABUAU.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie interne	N...
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
	FORGUE, *assesseur*
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET et IMBERT.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. GRYNFELLT.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL (F.).

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.)
	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Anatomie	DELMAS (J.).		CABANNES.
Chimie	MESTREZAT.	Physique	PECH.

Examinateurs de la thèse :

MM. DUCAMP, profr, *président.*
VIRES, professeur.
MM. DELMAS, agrégé.
MARGAROT, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Pieux souvenir.

A LA MÉMOIRE DE MON FILS

Regret éternel.

A LA MÉMOIRE DE MES COUSINS

PAUL MURACCIOLE ET JULIEN DUMAS

Glorieusement tués à l'ennemi.

P. FILIPPI.

A MA FEMME

Amour et tendresse.

P. FILIPPI.

A MA MÈRE

Affection sans bornes.

A MON ONCLE L'ABBÉ PAUL MURACCIOLE

Il a été mon soutien dans la vie. L'étendue de son sacrifice est la mesure de la profondeur de sa foi.

A TOUS MES FRÈRES ET SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE VICTOR

A TOUS MES BEAUX-FRÈRES

A TOUTE MA FAMILLE

P. PILIPPI.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCAMP

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

VIRES, DELMAS ET MARGAROT

P. FILIPPI.

HÉMOPHILIE CONGÉNITALE MORTELLE

ET

DIATHÈSE BILIAIRE FAMILIALE

INTRODUCTION

Un enfant va naître : les parents sont jeunes et sains; la grossesse — c'est une première grossesse — a été pénible, mais non au point de susciter des alarmes. Son terme est attendu avec patience et son fruit avec amour.

Le jour vient ; l'accouchement est rude mais l'issue seule importe : l'enfant naît, il est beau, la mère confiante repose. Détente.

Le soir même, à l'occasion d'une manœuvre insignifiante (un coup de ciseaux sur le frein de la langue du nouveau-né), du sang sourd goutte à goutte par la plaie. On le tamponne, il coule ; on met en œuvre les hémostatiques, le sang continue à couler. Un fil est passé sur la plaie minuscule : c'est alors par trois orifices que le sang coule. Pendant trois heures le père comprime au doigt le filet blessé : quand il cesse sa compression, le sang, goutte à goutte, coule encore. Les heures passent, tous les moyens médicaux sont employés ; le sang coule toujours et avec lui la vie. On tente alors l'impossible :

un chirurgien procède à une suture en plusieurs plans. Mais le malheur se consomme.....

.....

Nous avons été le témoin impuissant et angoissé de ce drame. Nous y avons depuis longuement réfléchi. Il soulève en effet bien des problèmes : problèmes étiologiques, pathogéniques et thérapeutiques, et nous sommes loin, hélas ! de pouvoir répondre à toutes les questions que nous nous sommes posées. Nous avons rassemblé ici, à côté des faits, les réflexions que ces faits nous ont inspirées.

Nous savons que des objections fondamentales peuvent nous être faites d'emblée : il manque à l'exposé des faits certaines constatations importantes. Les circonstances n'ont pas permis de recherches hématologiques ; elles n'ont pas permis davantage de vérifications anatomiques ; et de ce fait notre observation n'est qu'une observation clinique. Mais ici la clinique nous a paru suffisamment éloquente par ses propres moyens pour mériter d'être l'objet d'une observation détaillée et d'un commentaire. Elle a été la seule source où notre esprit a puisé au cours de ses méditations, mais une source féconde, susceptible d'apporter, sur une question encore bien obscure, quelques notions précises.

LE FAIT CLINIQUE

Observation personnelle. — Inédite

M^me^ X..., 23 ans, née à Marseille, d'origine tunisienne, religion israëlite, primipare, accouche le 4 mai 1921 d'un enfant du sexe masculin.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Antécédents collatéraux. — Un frère, âgé de 33 ans, souffre depuis longtemps de lithiase bilaire. Crises de coliques hépatiques assez fréquentes.

Antécédents personnels.— Pas de lithiase biliaire, mais foie plutôt petit : matité hépatique s'arrêtant à un travers de doigt au-dessus du rebord inférieur des fausses côtes. Etat général excellent. Pas de spécificité.

Étude de la grossesse. — Au début, phénomènes sympathiques très accentués : nausées fréquentes, vomissements alimentaires matutinaux, changement de caractère. Vers la fin du premier trimestre, *première crise de colique hépatique* avec douleur hépatique et douleur en bretelle très nette, suivie de vomissements bilieux, et expulsion de sable biliaire par les selles. Cette crise

se répète quelques jours après ; puis, jusqu'à l'apparition du travail, ces crises surviennent assez régulièrement, une ou deux fois par semaine. Le traitement institué (régime alimentaire, teinture de Boldo, huile d'olive à jeun...) n'amène aucune amélioration. Dans les quelques jours qui ont précédé le travail, crises plus douloureuses, plus fréquentes...

Travail. — Premières contractions utérines douloureuses le 1er mai. Les contractions sont au début très peu énergiques, très espacées. Dans leur intervalle, crises de coliques hépatiques. Dilatation très lente. Cet état dure jusqu'au 3 mai au soir. A ce moment-là les contractions jusqu'ici très espacées, très peu énergiques, deviennent franches, bonnes ; la dilatation fait alors de rapides progrès ; les crises de coliques hépatiques occupent l'intervalle des contractions et sont pour ainsi dire subintrantes. Vers quatre heures du matin, la parturiente, épuisée par ce long travail et par ces nombreuses crises de coliques hépatiques — la dilatation étant complète et la tête profondément située dans l'excavation, — n'a plus de contractions utérines. On attend deux heures. Le travail n'a plus subi aucun progrès. Application de forceps.

Enfant. — C'est un enfant du sexe masculin paraissant bien conformé. Poids : 3.600 gr. Taille 0m60. Légère teinte subictérique des téguments qui ne s'est pas accentuée par la suite. Sa température est normale.

Il semble que le filet de la langue soit trop court. Etant donné que le mamelon maternel n'est pas très saillant et que l'enfant, dans ces conditions, ne pourra téter que difficilement, on lui incise le filet d'un coup de ciseaux. L'enfant est mis au repos. Il dort jusqu'à six heures du soir. A ce moment-là, il se réveille et pleure. On lui

donne deux ou trois cuillerées à café d'eau bouillie légèrement sucrée et l'on s'aperçoit qu'il a un très léger écoulement sanguin au niveau du filet incisé. Il se rendort à nouveau, mais dans le courant de la nuit il se réveille plusieurs fois et pleure chaque fois qu'il se réveille. Dans la matinée, il a un premier vomissement constitué par du sang noir coagulé. La plaie saigne toujours, très légèrement, par une ouverture pas plus grosse qu'une tête d'épingle de laquelle s'écoule un mince filet de sang, à peine perceptible.

L'enfant fait de constants mouvements de succion et avale son sang. Dans le courant de la journée, il vomit encore à différentes reprises du sang noir coagulé. Avec une aiguille à sutures intestinales et un fil de soie très fin on fait un point de suture. On tamponne pendant quelques instants. L'hémorragie semble arrêtée. L'enfant s'endort. Deux ou trois heures après il se réveille, pleure et vomit encore du sang noir coagulé. On examine alors la plaie et l'on s'aperçoit que des deux petits orifices par lesquels a pénétré l'aiguille à sutures intestinales s'écoule un léger filet de sang, continu, lent, régulier. Application locale de solution d'antipyrine, puis de solution d'adrénaline au millième. Aucun résultat. Compression digitale *exercée trois heures durant.* Pendant toute la durée de la compression, l'hémorragie est nettement arrêtée. Dès que l'on cesse la compression, l'hémorragie reparaît identique à elle-même : mince filet de sang rosé. Une partie de ce sang se coagule dans la cavité buccale; mais les caillots blancs-grisâtres, surtout constitués par de la fibrine, semblent très peu riches en globules sanguins. On fait des injections de *sérum de cheval*, de *sérum gélatiné;* applications locales de sérum de cheval, de solution d'adrénaline, etc...

Au troisième jour, le traitement médical général et local n'a pu arrêter l'hémorragie. On fait alors trois points de suture sur trois plans différents. L'hémorragie semble arrêtée. Deux heures après, de multiples hémorragies apparaissent au niveau des points d'entrée des aiguilles à suture. La langue est le siège d'une tuméfaction très nette, indice d'hémorragies internes. On continue le traitement médical sans résultats. A un moment donné, l'enfant semble s'asphyxier. On nettoie son arrière-gorge et on ramène un *caillot fibrineux*, blanc-grisâtre, obstruant les voies respiratoires supérieures. L'enfant ranimé respire de nouveau et pleure sans arrêt. L'hémorragie est abondante ; l'enfant étant en position assise, le sang s'écoule à l'extérieur par les commissures labiales. C'est un liquide bas en couleur, ne se coagulant pas.

Le 9 mai à 5 heures du matin, l'enfant meurt. L'hémorragie avait duré cinq jours.

L'hémorragie a continué après la mort.

Remarque. — De multiples injections hypodermiques de sérum de cheval et de sérum gélatiné furent faites. Une seule piqûre, située à la région externe de l'avant-bras droit, a donné naissance à une hémorragie absolument comparable à l'hémorragie première. Cette hémorragie a continué également après la mort.

COMMENTAIRE DU FAIT CLINIQUE

Quelques points dans cette observation sont à mettre en lumière.

I. — Nous sommes essentiellement en présence d'un syndrome hémorragique du nouveau-né, incoercible, d'une nature particulièrement sévère puisque dès la naissance le premier traumatisme — et quel minime traumatisme ! — engendre l'hémorragie, et que, quoi qu'on fasse, cette hémorragie ne s'arrêtera plus. Ce syndrome a pu être observé pendant cinq jours. Aucune hémorragie spontanée par aucune voie ne s'est produite. Une injection hypodermique a déterminé un suintement sanguin permanent par l'orifice de la piqûre. Là encore, comme pour la section du frein de la langue, il s'est agi d'une hémorragie provoquée.

Donc : production facile d'hémorragies provoquées à l'exclusion de toute hémorragie spontanée et de tout syndrome purpurique.

II. — Ces hémorragies une fois déclanchées ne s'arrêtent plus. L'hémostase spontanée par coagulation

manque complètement. D'autre part, à plusieurs reprises, la détersion de l'arrière-gorge où du sang stagnait a permis de ramener des caillots blancs-grisâtres. Ces caillots, résultat de la coagulation du sang stagnant, sont différents des caillots normaux, différents aussi de ceux que l'enfant a vomis ; mais ces derniers, formés dans l'estomac, se sont formés aux dépens d'un sang en cours de brassage.

Donc : retard marqué de la coagulation du sang avec absence de tendance à l'hémostase spontanée.

Présence d'anomalie de la coagulation du sang épanché abandonné au repos ; formation d'un caillot blanc-gris. L'ensemble de ces signes ne peut pas ne pas faire songer à un syndrome d'hémophilie congénitale.

III. — Cet enfant ne subissait cependant pas le contre-coup de tares héréditaires : il n'existe pas d'antécédents hémophiliques, ni du côté paternel, ni, ce qui est beaucoup plus important, *du côté maternel.*

IV. — Les téguments de l'enfant à sa naissance présentaient une légère teinte subictérique. Ce subictère, toujours discret, a paru même s'atténuer par la suite pendant que l'enfant s'anémiait. Il ne nous a pas paru coïncider avec une altération profonde du foie. Ce dernier paraissait, en effet, macroscopiquement normal à l'examen clinique ; on ne pouvait invoquer l'existence d'aucune infection d'origine externe, digestive ou ombilicale, en raison du caractère congénital de ce subictère, de l'absence de signes d'infection et de l'évolution qu'il a subie. Nous écartons donc l'ictère aigu et l'hépatite grave.

D'autre part, l'ictère idiopathique du nouveau-né s'ac-

compagne en général d'une teinte plus accusée et plus rouge au cours des premières heures. Sans doute le travail avait été long et les accoucheurs constatent que l'ictère idiopathique est plus fréquent à la suite des accouchements difficiles chez les primipares. Nous ne pouvons toutefois décider avec certitude de la nature hémolytique banale ou hépatogène de cet ictère en l'absence de la recherche de la cholurie et des stigmates sanguins de l'hémolyse, stigmates qui ont été bien mis en lumière dans l'ictère idiopathique par les recherches de Morisson et Leuret et de l'Ecole de Saint-Antoine (laquage du sérum, fragilité des hématies, présence des hématies granuleuses mises en évidence par la méthode des colorations vitales, etc.).

Que devons-nous donc retenir?

S'il s'agit d'une hémolyse spontanée, elle est la signature d'une tare sanguine de l'enfant, d'une anormale fragilité globulaire qui pouvait d'ailleurs n'être que momentanée, et par delà le globule qui est le produit nous songeons aussitôt à l'insuffisance possible de l'organe générateur qui l'a engendré fragile, que cet organe soit le foie ou toute autre glande vasculaire sanguine. Nous ne voulons point discuter ici de l'origine hématogène pure ou splénique ou hépatique indirecte de ces ictères.

S'il s'agit d'un ictère hépatogène précoce, il met en lumière d'une façon plus évidente encore le dysfonctionnement d'un organe dont nul n'ignore l'importance particulière chez le fœtus et le nouveau-né, le foie qui joue un si grand rôle dans l'hématopoïèse et la constitution de la crase sanguine régulière.

Quoi qu'il en soit, nous retenons la présence de ce subictère congénital révélateur d'une dyscrasie sanguine ou hépatique, qui eût pu être temporaire ou définitive.

V. — La jeune mère enfin, qui ne paraissait pas appartenir autrefois à la famille cholémique, a réalisé avec fréquence et intensité des crises de lithiase hépatique pendant toute sa grossesse et jusqu'au travail inclusivement. La lithiase hépatique est fréquente chez les femmes enceintes et les belles recherches de Chauffard sur l'hyperactivité cholestérinigène du corps jaune pendant la gravidité l'ont éclairée d'un jour nouveau. Il n'en est pas moins vrai que les femmes enceintes ne sont pas toutes lithiasiques et qu'une certaine prédisposition naturelle peut être invoquée dans la genèse de cet accident.

Dans le cas particulier que nous étudions, nous sommes d'autant plus tenté de retenir cette hypothèse qu'un des frères de la jeune femme, âgé de 33 ans seulement, est lui aussi et de longue date un lithiasique. Cette prédisposition serait donc familiale. Or la cholémie simple, la lithiase biliaire, comme à un degré plus élevé la cirrhose de Hanot sont trois termes de la grande famille biliaire ; Gilbert et Lereboullet ont bien montré cette parenté lorsqu'ils ont établi les cadres de leur grand syndrome de cholémie familiale.

En dépit du caractère récent des manifestations de diathèse biliaire présentées par la jeune mère, nous ne pouvons pas ne pas les souligner ici.

*
* *

Nous posons ainsi le problème, ou mieux les problèmes. Nous nous proposons par suite :

1° De rappeler, en leur état actuel, les notions essentielles qui définissent la clinique, l'hématologie et la pathogénie des syndromes hémophiliques (§ A et B) ;

2° De définir nosographiquement le syndrome hémorragique qui a entraîné la mort de l'enfant, en nous appuyant sur les caractères cliniques et sanguins de ce syndrome et sur l'absence de transmissions héréditaires (§ C, I) ;

3° De rechercher les rapports qui ont pu relier entre eux les deux ordres de faits cliniques relevés : la tendance aux hémorragies provoquées et l'ictère congénital (§ C, II) ;

4° De rechercher la relation possible qui a pu exister entre la dyscrasie hépato-sanguine de l'enfant et les manifestations diathésiques biliaires de la mère (§ C, III).

A. — LES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES DES HÉMOPHILIES

Nous n'avons point la prétention de retracer ici l'histoire et la description complètes de l'hémophilie congénitale. Cette étude a été très approfondie ; les exposés classiques d'Etienne Leenhardt, de Ribierre, pour ne citer que quelques-uns parmi les plus récents, la volumineuse thèse de Boyé (1), et enfin tout près de nous le très important travail de P.-E. Weil (2) auquel nous sommes redevables de tant de clartés dans l'étude de l'hématologie clinique, constituent des guides très sûrs.

Nous n'en retiendrons que les notions fondamentales indispensables.

*
* *

On connaît de longue date le syndrome hémophilie que caractérisent la tendance aux hémorragies surtout provoquées mais souvent par une cause presque insignifiante, hors de proportion avec ses conséquences et certaines anomalies de la coagulation sanguine. Il est classique de distinguer une forme familiale héréditaire

(1) Thèse de Paris, 1910.

(2) Journal médical français, février 1922, p. 14.

et une forme sporadique. La première est assez bien délimitée ; la deuxième est moins définie, moins homogène. A côté de l'hémophilie familiale type, P.-E. Weil réserve le nom d'états hémophiliques à ces formes non familiales, non héréditaires, sporadiques de l'hémophilie. Et il exclut délibérément du cadre de l'hémophilie, en se fondant sur des caractères cliniques et surtout hématologiques, toute une série d'états hémorragipares chroniques, trop souvent confondus avec elle, qu'il avait déjà réunis sous le nom de dyscrasie endothélioplasmatique hémorragipare chronique et pour lesquels il vient de proposer le nom plus simple et moins pathogénique d'hémogénie.

Quels sont les caractères essentiels de ces trois ordres de faits si voisins en apparence : l'*hémophilie*, les *états hémophiliques*, les *syndromes hémogéniques ?*

I. — Hémophilie héréditaire

L'hémophilie vraie congénitale se révèle rarement au moment de la naissance ; elle se manifeste plus fréquemment au cours des premières semaines, des premiers mois ou des premières années de la vie. Il semble bien cependant que le hasard seul des circonstances vulnérantes extérieures intervienne pour régler la plus ou moins grande précocité des hémorragies.

On n'observerait jamais, dit Ribierre, d'hémorragie au moment de la chute du cordon. En effet cette constatation est assez exceptionnelle mais est signalée par Leenhardt et P.-E. Weil entre autres. Leenhardt considère cette hémorragie du cordon comme d'un très fâcheux pronos-

tic. La circoncision ou la section du frein de la langue révèlent parfois l'hémophilie congénitale.

Plus tard, la moindre plaie, la moindre érosion saignent abondamment et longtemps : l'avulsion d'une dent, la chute même spontanée des dents de première génération, les morsures de la langue, les injections sous-cutanées (plus rarement) sont l'occasion d'hémorragies externes continues ou interrompues par la formation d'un caillot fragile qui tombe, après quoi l'hémorragie reprend.

On conçoit aisément l'état d'anémie à la fois globulaire et hémoglobinique et l'affaiblissement qui peut être engendré par des spoliations sanguines aussi prolongées et aussi répétées. Weil insiste, en effet, sur la tendance locale à la récidive de l'hémorragie, comme si une hémorragie prédisposait *in situ* à une seconde. Toute l'étendue du tégument cutané, les muqueuses, les organes profonds, les viscères peuvent être le siège de ruptures vasculaires.

Et parfois même la sollicitation externe est si minime que le caractère de provocation peut s'effacer. On ne peut appeler traumatisme la friction d'une brosse à dents sur une gencive d'apparence saine. Cette légère atteinte externe manque quelquefois complètement. La muqueuse qui saigne le plus souvent est naturellement celle du nez et l'épistaxis hémophilique a souvent demandé le tamponnement des fosses nasales : Laumonier rapporte un cas de mort par hémorragie nasale nocturne chez un enfant qui pendant le sommeil avait heurté son nez contre le fer du lit et n'avait pas été secouru. La muqueuse buccale saigne beaucoup aussi. D'autre part, Wachsmuth a vu mourir une jeune fille par hémorragie

à la suite de la défloration. Les hémorragies viscérales sont rares.

Les heurts produisent des ruptures vasculaires qui saignent avec la même facilité que les ruptures par section ou piqûre. La peau des hémophiles à la moindre contusion se couvre d'ecchymoses ; des hématomes distendent le tissu sous-cutané et leur présence a une grande valeur révélatrice. Le diagnostic des hématomes musculaires essentiels, rares, est souvent très difficile.

Mais la localisation interne la plus importante, la plus délicate des hémorragies hémophiliques est la localisation articulaire. Elle ne s'observe guère que dans les cas sérieux. Elle atteint de préférence les genoux et les coudes. Tous les degrés existent mais la loi de la prédisposition locale à la récidive *in situ* aggrave leur pronostic en perpétuant la distension et l'irritation articulaires.

Il est des formes légères qui simulent l'hydarthrose et peuvent guérir simplement. Ils est des formes graves qui prêtent à des erreurs fréquentes de diagnostic.

König distingue trois périodes dans leur évolution : dans une première phase l'épanchement articulaire est net et subit, du fait de raptus nouveaux, des alternatives de résolution et de récidive ; si la résorption s'effectue mal, si l'irritation se prolonge, la synoviale et les cartilages articulaires souffrent et réalisent un aspect de synovite fongueuse qui prête à la confusion. Plus tard enfin l'ankylose définitive se constitue, heureux si elle ne fixe pas en position vicieuse un genou abandonné à lui-même.

Cruet, qui a étudié avec beaucoup de soin les arthropathies hémophiliques, fait remarquer que chaque sujet a son « articulation fragile ». Une marche un peu prolongée, un flottement, une compression légère provo-

quent une réaction nouvelle de l'article qui a été intéressé une première fois, même si la résolution entière a été obtenue. Ce fait est en complet accord avec la loi de Weil.

Tous les sujets ne réalisent pas avec une égale gravité le syndrome hémophilique. Les grands hémophiles, abandonnés à eux-mêmes, meurent dans l'enfance ou dans l'adolescence (1). Ceux qui ont doublé le cap de la puberté s'améliorent parfois par la suite ; il ne faut pas trop compter sur la spontanéité de cette évolution favorable.

Il est des formes latentes, paradoxales que rien n'a mis en évidence pendant de longues années et qui se révèlent à l'occasion d'une intervention chirurgicale.

Il est enfin des formes plus légères qui ne se manifestent que par des hémorragies d'importance variable, mais espacées, moins aisément provoquées et dont le pronostic est loin d'être aussi sombre que pour les formes que nous venons de passer en revue.

Tous ces faits doivent être maintenus groupés et réunis dans le cadre de l'hémophilie essentielle, de l'hémophilie vraie, parce que, chez tous les sujets qui en sont porteurs, l'examen et l'interrogatoire permettent de mettre en évidence deux caractéristiques essentielles : les *stigmates sanguins* et l'*hérédité familiale*.

a) **Stigmates sanguins.**

C'est leur constatation qui impose le diagnostic et c'est le grand mérite de P.-E. Weil de les avoir établis

(1) D'après Carrière, 45 p. 100 des hémophiliques meurent avant d'avoir atteint leur cinquième année ; 11 p. 100 seulement atteignent leur vingt et unième année.

avec précision. Ce sont essentiellement des troubles de la coagulation sanguine :

1° Retard et lenteur de la coagulation ;

2° Sédimentation spontanée des globules sanguins, coagulation plasmatique de Gilbert et télescopage secondaire du caillot.

Le sang est recueilli par ponction veineuse : il est exceptionnel qu'une piqûre de cet ordre engendre une hémorragie prolongée. Abandonné à lui-même dans un tube à essai il reste longtemps liquide : le retard va de 30 minutes à 12 heures. Le sang se décante en deux couches superposées : les globules rouges et blancs se sédimentent au fond, le plasma liquide surnage. Plus tard la coagulation se produit ; le caillot comprend deux couches presque égales, blanche et rouge ; mais la couche blanche seule est rétractile. Boyé insiste sur la mollesse du caillot. Parfois après quelques heures le caillot formé se redissout ; le caillot plasmatique est télescopé dans la masse globulaire liquide. Cette évolution est très caractéristique.

Par ailleurs la cytologie sanguine est normale. La répétition des hémorragies entraîne cependant à la longue une anémie à la fois globulaire et pigmentaire marquée. Il ne se produit pas d'hyperleucocytose sauf le cas d'infections associées. Enfin le taux des plaquettes que la méthode d'Achard et Aynaud permet de mesurer avec une certaine rigueur est normal. Cette dernière constatation rapprochée de la rétractilité du caillot blanc est des plus importantes. On connaît en effet le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot. On connaît d'autre part l'irréductibilité du caillot chez les grands purpuriques et la diminution marquée des hématoblastes qu'on trouve chez eux. Cette double constatation hématologique

oppose d'une façon bien nette les syndromes hémophiliques et les syndromes purpuriques entre lesquels la seule investigation clinique pourrait parfois permettre la confusion.

Il est une autre manœuvre sanguine qu'on pratique couramment depuis quelques années et dont les résultats négatifs au cours de l'hémophilie vraie ne sont pas sans causer, au premier abord, une certaine stupéfaction. Dukes a proposé, pour apprécier la vitesse de la coagulation sanguine, une épreuve qui consiste à pratiquer une petite incision franche et superficielle du lobule de l'oreille et à mesurer le temps qui s'écoule entre l'instant de la section et celui où la petite plaie cesse de saigner. C'est *l'épreuve du temps de saignement* qui chez le sujet normal dépasse pas 3 minutes. Or les hémophiles interrogés par l'épreuve de Dukes présentent un temps de saignement normal. Cela signifie que l'épreuve de Dukes ne peut avoir la prétention de mesurer la vitesse absolue de coagulation du sang. Ses résultats sont en discordance absolue avec la mesure de cette coagulation, « in vitro », quel que soit le procédé employé pour cette détermination, et on sait quels larges écarts sont relevés entre les résultats suivant la méthode qui a permis de les obtenir. Mais par *toutes* les méthodes « in vitro » le grand retard de la coagulation du sang hémophilique s'affirme et l'épreuve de Dukes n'en est pas moins négative. C'est que l'épreuve de Dukes n'interroge que les plans cutanés et il semble que la peau contienne des substances coagulantes, celles-là mêmes qui paraissent manquer dans le sang hémophilique. Leur présence masque ce déficit. L'hyperviscosité du sang des hémophiliques joue peut-être aussi un rôle dans ce phénomène. Cela explique aussi pourquoi la ponction veineuse

est peu redoutable chez les hémophiliques, à condition d'être pratiquée avec une aiguille fine qui pénètre le vaisseau sans le léser. La traversée des plans cutanés n'est pas dangereuse peut-être en raison de l'existence de cette substance thromboplasique. Il n'en est pas de même si l'on a pratiqué une injection sous-cutanée vulnérante et dilacérante intéressant le tissu cellulaire.

b) **Hérédité familiale.**

L'hérédité familiale constitue le seul facteur réellement efficace de l'hémophilie qu'on a appelée de ce fait *hémophilie constitutionnelle*. Cette hérédité obéit à des lois fort intéressantes que Lossen a établies pour l'étude d'une famille d'hémophiles bien des fois citée, la famille Manpel. Voici ces lois :

1° L'hémophilie se transmet de génération en génération.

2° La transmission atteint les garçons, exceptionnellement ou bénignement les filles ; en tous cas, sur les 112 mâles de la famille Manpel, 37 furent hémophiles, tandis que sur 101 femmes aucune ne fut atteinte.

3° La transmission peut sauter une ou deux générations.

4° Enfin la transmission se fait par les femmes de souche hémophile bien que le plus souvent elles restent elles-mêmes indemnes de la maladie. En général toutefois ces femmes présentent d'une façon plus ou moins nette, si on les recherche, les stigmates sanguins de la diathèse hémophilique. Les hommes hémophiles ne transmettent presque jamais la maladie à leurs descendants.

Donc : *la maladie est transmise aux descendants mâles*

par leurs mères non hémophiles, mais de souche hémophilique.

L'hérédité peut être difficile à rechercher parfois si une ou deux génération intermédiaires se sont trouvées épargnées.

c) **Autres facteurs étiologiques.**

On a cru longtemps que les climats froids prédisposent à l'hémophilie, qui serait plus fréquente en Scandinavie et en Angleterre, par exemple, que sous des latitudes plus tempérées. Weil considère comme controuvée cette notion ancienne.

On a accusé les infections, et en première ligne la tuberculose et la syphilis ; l'arthritisme, le rhumatisme, les vices alimentaires (Carrière), les déséquilibres endocriniens. Gilbert et Lereboullet établissent un lien étroit entre l'hémophilie et la cholémie familiale. Nous aurons à revenir longuement sur cette notion.

Mais Weil ne veut retenir dans l'hémophilie essentielle aucun de ces facteurs et rejette parmi les autres diathèses hémorragiques que nous allons envisager dans un instant tous les syndromes cliniquement hémophiliques où ces causes peuvent être retenues avec quelque vraisemblance.

II. — Etats hémophiliques

A côté de l'hémophilie héréditaire il est classique de décrire des faits d'hémophilie dite *sporadique*, que caractérise la même tendance aux grandes hémorragies provoquées incoercibles, avec stigmates sanguins.

Certains de ces faits apparaissent comme nettement secondaires, tels sont ceux qui peuvent survenir au cours des infections et intoxications hémorragiques ; il ne faut d'ailleurs pas confondre ce qui appartient à la maladie hémorragipare elle-même, et au syndrome hémophilique, parfois discret, qui se surajoute à elle. On n'est en droit de considérer comme authentique la note hémophilique que si les caractéristiques cardinales de cette diathèse sont retrouvées avec une suffisante netteté.

D'autres syndromes sont cliniquement plus rapprochés de la grande hémophilie constitutionnelle. Ce sont ceux qui sont observés en dehors de tout état pathologique concomitant ou antérieur.

Le hasard les révèle, et cette révélation peut être précoce ou tardive. Elle est en général plus tardive que dans les états constitutionnels héréditaires. Les hémorragies pseudo-spontanées manquent toujours, de même que les suppressions viscérales et les hémarthroses.

Il semble que dans l'ensemble ces états hémophiliques soient *plus bénins* que l'hémophilie vraie. Cela est vrai surtout pour ceux qui se présentent à l'état isolé. Lorsqu'ils sont associés à des affections générales on a d'autres syndromes sanguins, c'est le pronostic de ces derniers qui l'emporte.

Weil s'est attaché à différencier ces hémophilies sporadiques de l'hémophilie familiale, dans une série de communications de 1906 à la Société médicale des hôpitaux de Paris.

Le tableau suivant résume les caractères différentiels de ces deux formes cliniques.

Hémophilie sporadique. — Sang très fluide.

Ecoulement rapide et prolongé à la piqûre des veines.

Coagulation plasmatique.

Retard de coagulation (75 min.).

Caillot solide, sérum abondant.

Action rectificatrice *totale* des sérums frais « in vitro ».

Guérison du vice de coagulation par l'injection intraveineuse de sérums humains ou animaux.

Le sérum hémophilique ne retarde pas la coagulation d'un sang normal.

Hémophilie familiale. — Sang hypervisqueux.

Ecoulement lent et peu prolongé à la piqûre des veines.

Coagulation plasmatique.

Retard très considérable de la coagulation (2 h. 1/1 à 9 heures).

Caillot mou, sérum moins abondant.

Action rectificatrice *partielle* des sérums frais « in vitro ».

Amélioration du vice de coagulation par l'injection intraveineuse de sérum, mais persistance de l'anomalie.

Le sérum hémophilique retarde souvent de façon notable la coagulation du sang normal (22 minutes à 1 h. 1/2).

C'est dans des faits de cet ordre qu'on peut, d'après Weil, reconnaître une influence aux éléments étiologiques divers qu'il écarte au contraire du cadre de l'hémophilie vraie.

Et au premier rang d'entre ces facteurs il convient de mettre tous ceux qui frappent le foie : Le syndrome s'observe chez les néphritiques chroniques à gros foie (Weil et Claude). C'est parmi ces *états hémophiliques*, anciennes hémophilies sporadiques, que doivent être rangés tous les faits de cholémie familiale de Gilbert et Lereboullet à forme hémophilique.

Les stigmates sanguins de ces états hémophiliques ressemblent en somme beaucoup à ceux des hémophilies essentielles.

La différence capitale qui existe entre les deux ordres de syndromes, c'est que les uns sont *héréditaires* et les autres *acquis*.

Ne voyons-nous pas que, partant de cette base, nous nous trouvons peut-être embarrassé lorsqu'il s'agit de classer le cas qui a été le point de départ de notre étude ?

III. — Hémogénies de Weil

Le groupe des hémogénies de Weil a été constitué aux dépens de l'hémophilie et des purpuras dont il écarte quelques faits disparates. Il en résulte plus d'homogénéité des groupes et plus de clarté générale.

Nous ne donnerons de ces états qu'une description sommaire. Nous croyons nécessaire de les aborder, puisqu'un bon nombre étaient jusqu'à ce jour retenus parmi les états hémophiliques. Nous serons mieux armé pour fixer la situation nosographique de notre observation princeps.

*
* *

Les hémogénies comprennent d'une part les ménorragies dyscrasiques obscures de la puberté, de la ménopause, les ménorragies supplémentaires, les règles déviées, accompagnées de lésions sanguines du type purpurique, sans purpura cutané; — et d'autre part les

purpuras chroniques prolongés d'Hayem, Bensaude et Rivet. Leur ensemble constitue la dyscrasie endothélioplasmatique hémorragipare chronique de Weil, plus simplement appelée par lui aujourd'hui *hémogénie*.

La plupart des malades de Hayem, Bensaude et Rivet sont des adolescents qui réalisent avec fréquence, soit spontanément, soit à l'occasion de traumatismes minimes, de larges ecchymoses ; l'interrogatoire décèle chez eux une tare « hémophilique » antérieure. Les accidents sont tantôt paroxystiques, tantôt continus, et il existe naturellement un type de passage. D'après les localisations hémorragiques on a décrit des formes *cutanées pures* et des formes *communes*, *cutanées et viscérales associées*.

Hayem avait pressenti une forme viscérale pure de cette diathèse : Weil la constitue en entier aux dépens des anciens états hémophiliques, dont il distrait les *syndromes génitaux* dont nous avons parlé. *La forme viscérale de l'hémogénie est surtout une forme génitale.*

La durée de l'affection est indéfinie. Elle s'améliore avec l'âge et n'entraîne que rarement la mort.

Les syndromes hémogéniques sont acquis ou héréditaires, mais cette hérédité demande à être recherchée avec attention.

Une tare héréditaire les commande, mais cette tare est surtout maternelle et discrète.

*
* *

Les faits en apparence assez éloignés les uns des autres qui constituent ce groupement sont reliés entre eux par un ensemble de signes vasculaires et hématiques

qu'ils possèdent en commun. Ces signes sont différents de ceux qui caractérisent l'hémophilie et justifient l'existence d'un nouveau groupe autonome.

Voici les points essentiels du syndrome hématologique :

1° Les *hématoblastes sont rares* ou manquent (Denys, Hayem, Pagniez et Le Sourd).

2° Le *caillot est irrétractile* (Hayem et Bensaude). Nous avons déjà insisté sur le parallélisme de ces deux premiers signes.

3° Le *temps de saignement de Dukes est constamment accru*. C'est dans l'hémogénie qu'on observe les accroissements les plus importants, qui atteignent 45, 90, 105 minutes. Cette anomalie est tantôt fixe et tantôt paroxystique. Elle est parallèle à la baisse des hématoblastes et Dukes a établi une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes.

4° L'*anémie* est permanente, globulaire et pigmentaire ; on constate la présence d'hématies granuleuses ; la résistance globulaire est normale et les épreuves de recherche des hémolysines demeurent négatives.

Il n'y a pas d'hyperleucocytose.

La coagulation s'effectue avec une rapidité normale et sans sédimentation.

5° Le *signe du lacet* de Weill (de Lyon) est constant, et souligne la fragilité des parois des capillaires (un piqueté hémorragique apparaît en quelques minutes sur un membre en aval d'un lacet de constriction).

6° Quelques tares vasculaires (varicosités) existent parfois.

Ces caractères s'opposent avec une netteté suffisante à ceux de l'hémophilie pour qu'on sépare définitivement les deux ordres de faits.

Avant d'aborder un chapitre de synthèse pathogénique nous voulons rappeler une fois de plus la portée pratique de l'épreuve dite du temps de saignement de Dukes.

Négative dans l'hémophilie qui se définit surtout cliniquement par la tendance aux hémorragies provoquées et hématologiquement par le retard de la coagulation sanguine, elle est au contraire toujours très positive dans l'hémogénie où les hémorragies provoquées sont beaucoup moins importantes et où le temps de la coagulation sanguine est normal.

Il convient de souligner ces résultats inattendus, afin qu'il ne subsiste sur ce point aucune ambiguïté.

B.—CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES GÉNÉRALES SUR LES HÉMOPHILIES

Il est impossible de résumer en peu de mots les notions modernes essentielles qui nous permettent de pénétrer le mécanisme intime des dyscrasies hémorragiques constitutionnelles, sans définir auparavant les termes que nous serons contraint d'employer.

Nous n'aurons garde de nous engager à fond dans l'exposé des théories de la coagulation du sang : chaque auteur a la sienne propre, et, pour la rendre sans doute plus aisément intelligible, il crée aussitôt pour l'exposer une terminologie personnelle nouvelle. Il est peu de chapitre moderne de physiologie aussi lourdement encombré de synonymes et de parasynonymes.

Quelques notions fondamentales émergent cependant.

Mécanisme général de la coagulation sanguine.

Cinq facteurs principaux paraissent intervenir dans la coagulation du sang (Moravitz, Delezenne) :

1° Une substance albuminoïde, le *fibrinogène* dissous ; c'est à ses dépens que se formera la fibrine insoluble. Elle constitue le substratum du processus de coagulation ;

2° Une substance diastasique, thermolabile à 56°, soluble dans l'eau, contenue dans le plasma, le sérozyme ;

3° Une substance lipoïdique, riche en phosphore, soluble dans l'alcool, abondante dans les plaquettes, les leucocytes et les extraits de tissus, la *thrombokinase ;*

4° Les *sels de calcium ;*

5° L'*excitation mécanique de contact.*

Ces cinq facteurs sont nécessaires.

Les quatre derniers, réagissant en de certaines conditions les uns sur les autres, engendrent la *thrombine*, équivalent physiologique de l'ancien fibrinferment d'Arthus. Le fibrinogène ne peut exister sous cette forme en présence de thrombine. La naissance de la thrombine entraîne *ipso facto* la transformation du fibrinogène en fibrine et la coagulation du sang.

Dans le sang circulant, la thrombokinase est retenue dans les leucocytes et les plaquettes, l'action de contact manque, et la présence de petites proportions de corps anticoagulants neutralise la petite quantité de thrombine qui pourrait se former.

Dans le sang extravasé, la thrombokinase diffuse aussitôt, le contact extérieur amorce la réaction qui se poursuit rapidement.

Le sérozyme est une enzyme plasmatique spécifique. La thrombokinase, lipoïde leucocytaire et globulinique, non spécifique, peut être remplacée par des lécithines, des peptones, etc.

Application à l'hémophilie.

L'expérimentation « in vitro » et « in vivo » a montré à P.-Emile Weil que le retard de la coagulation est dû à

l'absence ou à l'insuffisance de cet élément lipoïdique non spécifique qu'est la thrombokinase.

Les sels de calcium sont diminués dans l'hémophilie, mais leur administration ne corrige pas le vice sanguin.

Le fait que l'adjonction « in vivo » ou « in vitro » de sérum sanguin humain ou animal supprime le vice sanguin plaide en faveur de l'hypothèse de Weil.

Nolf et Herry, qui attachent une grande importance au rôle des cellules endothéliales des vaisseaux dans tous les syndromes sanguins, sont les pères d'une théorie dite thrombozymasique où le trouble réside essentiellement dans l'altération d'un autre ferment d'origine cellulaire.

Nous avons vu que, dans ses monographies de 1906, P.-E. Weil tendait à admettre, en plus de cette insuffisance thrombokinasique du sang, un processus inverse, propre celui-là à l'hémophilie héréditaire : la présence dans le sang *d'un excès de substances anticoagulantes* (antithrombine). L'addition d'une petite quantité de sang d'hémophile à un sang normal retarderait la coagulation de ce dernier. Dans ses dernières publications, Weil ne paraît plus attacher une aussi grande importance à ces faits que Nolf a contestés : dans les dosages et examens de sang auxquels ce dernier s'est livré, il a toujours trouvé une proportion d'antithrombine normale ou quelquefois même inférieure à la normale.

Retenons qu'en l'état actuel de nos connaissances l'hémophilie essentielle nous apparaît comme un état d'insuffisance thrombokinasique du sang.

Sans doute le problème n'est que reculé et il faut encore rechercher les raisons intimes de cette insuffisance thrombokinasique. Nous sommes loin de pouvoir encore le pénétrer.

Nous ne nous attarderons pas à rappeler les anciennes théories nerveuse et surtout vasculaire de l'hémophilie. Cette dernière se fondait sur la constatation faite par Virchow, Hoope, Listen, Buhl, Forster, Kidd, etc., de dégénération pariétale des vaisseaux des hémophiles. Marcel Labbé a fait justice de cette théorie aujourd'hui abandonnée par tous : une lésion vasculaire est, dans la règle des faits, thrombogène et non hémorragipare.

De l'intervention hépatique.

Les recherches poursuivies sur le *foie normal* montrent qu'en dehors de son action sur la fibrine le foie agit d'autre part sur la coagulation en deux sens différents : il peut être considéré tour à tour, écrivent Gilbert et Carnot, comme ayant une action *coagulante* et *anticoagulante*.

L'*action coagulante*, étudiée en particulier par Vires et Mairet par la méthode des extraits, a permis quelques essais thérapeutiques antihémorragiques intéressants.

L'*action anticoagulante* paraît plus importante. On sait, depuis Fano, qu'une injection intraveineuse de peptone rend, dans certaines conditions, le sang de chien et de chat incoagulable, que cette action doit être attribuée à la production d'une substance anticoagulante. Gley et Pachon *ont localisé uniquement au foie la production de cette substance anticoagulante*. Delezenne enfin, par la méthode des circulations artificielles, a apporté la preuve définitive attendue : il a obtenu, par circulation hépatique de protéoses, un liquide à propriétés anticoagulantes recueilli par les veines sus-hépatiques.

Ainsi est apportée la preuve expérimentale rigoureuse d'une des fonctions de sécrétion interne du foie.

D'autre part, Doyon et Kareff diminuent la coagulabilité du sang d'un animal en lui enlevant le foie, qui, suivant Delezenne, se montre doué d'un pouvoir empêchant à l'égard des substances anticoagulantes que libèrent par exemple certaines leucocytolyses.

*
* *

Ces faits sont bien contradictoires et ne peuvent encore être étroitement liés entre eux.

Nous voulons seulement mettre en évidence l'intervention *physiologique* considérable du foie dans le phénomène de la coagulation.

Nous voulons souligner ce fait qu'il peut participer à la genèse de syndromes hémorragiques :

Soit par *une production excessive de substances anticoagulantes*, que Delezenne a mis en évidence dans les veines sus-hépatiques ;

Soit par *une insuffisance de sa fonction coagulante*, ou plutôt *neutralisatrice des poisons anticoagulants.*

Nous allons voir qu'il peut y participer d'une façon plus essentielle encore, car son intégrité paraît nécessaire au maintien, dans le milieu humoral, de plusieurs des facteurs que nous avons nommés, et dont la rencontre est *indispensable pour que se produise la coagulation sanguine.*

*
* *

On sait depuis longtemps, en effet, que les lésions graves du foie s'accompagnent d'une diminution de la

coagulabilité du sang et les hémorragies par des voies multiples font partie de leur symptomatologie.

Corin et Ansiaux ont attribué cette incoagulabilité au défaut de fibrinogène dans le sang, et cette hypothèse est acceptable si, comme le soutiennent Doyon et Nolf depuis 1905, le foie est bien l'organe producteur du fibrinogène.

Mais Moravitz et Bierich (1906) considèrent que la diminution possible de la teneur du sang en fibrinogène n'est pas suffisante pour expliquer l'hémophilie de leurs patients. Ils attribuent à l'insuffisance de la thrombokinase des cellules endothéliales des vaisseaux la lenteur de la coagulation observée. Ils n'établissent pas un lien direct entre l'altération grave du foie et cette insuffisance thrombokinasique et paraissent croire à un trouble de nutrition vasculaire concomitant.

Ce pas qu'ils n'ont pas fait, Nolf le franchit dans son rapport au Congrès de médecine de 1912, et, bien qu'il admette un mécanisme intime du trouble de la coagulation un peu différent de celui que nous avons exposé, il tend à rapporter au foie tout le mécanisme de ces troubles, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'un mauvais état de nutrition commandé par la lésion hépatique.

Il ne s'agit jusque-là, ne l'oublions pas, que des syndromes hémorragiques des grandes insuffisances hépatiques.

*
* *

Gilbert et Lereboullet, lorsqu'ils ont constitué le grand syndrome de la cholémie familiale, ont donné à cette question une nouvelle extension.

L'interrogatoire et l'examen des sujets cholémiques révèlent souvent en effet une tendance particulière aux hémorragies (épistaxis de la période de croissance, gingivorragies, ménorragies, hémorragies gastro-intestinales, purpura). Ils ont même observé le tableau complet de l'hémophilie et décrit une forme hémophilique de la cholémie familiale. Castaigne signale en outre que cette tendance aux hémorragies, « habituelle chez les cholémiques, se révèle parfois seulement à l'occasion de certaines maladies comme la tuberculose, la fièvre typhoïde, la pneumonie : le terrain sur lequel s'est développée la maladie peut seul, dans ces cas, expliquer l'évolution morbide ».

Nous avons vu que P.-E. Weil ne veut pas admettre dans le cadre de l'hémophilie vraie les formes hémophiliques de la cholémie familiale de Gilbert et Lereboullet. Mais nous avons vu aussi qu'il a constaté chez des malades de cette grande famille des stigmates sanguins suffisamment précis pour que leur affection puisse être classée parmi les hémophilies sporadiques, donc maintenues dans le cadre général des états hémophiliques.

Nous retenons donc que, parmi ces états cliniquement et hématologiquement hémophiliques, certains peuvent relever essentiellement d'un dysfonctionnement du foie, puisque, d'une part, ils sont en coïncidence avec d'autres troubles nettement hépatiques, et que, d'autre part, l'expérimentation physiologique donne une base scientifique à une hypothèse fondée tout d'abord sur des constatations cliniques et directes.

Nous sommes mieux armé maintenant et pouvons revenir en arrière, vers notre observation princeps, que nous allons examiner à nouveau, à la lumière des faits que nous venons de rappeler.

C. — CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES SPÉCIALES AU SYNDROME HÉMOPHILIQUE DE NOTRE OBSERVATION DE BASE

Nous nous proposons d'examiner successivement et de discuter les points suivants :

I. — *Quelle place doit être attribuée à notre syndrome dans le cadre nosographique?*

II. — *Quels rapports ont pu exister entre l'hémophilie* fatale de l'enfant que nous avons suivi et l'*ictère congénital et d'allure bénigne qu'il a présenté?*

III. — *Quels rapports ont pu exister entre cette hémophilie et les manifestations diathésiques biliaires de la mère?*

I. — Définition nosographique du syndrome

Cliniquement nous avons eu affaire à un syndrome d'hémophilie congénitale des plus graves, puisqu'il est apparu dès la naissance de l'enfant, et que sa première manifestation a entraîné la mort.

Le critérium hématologique n'a pas été rigoureuse-

ment établi en raison des circonstances. Mais nous avons souligné le fait que le sang stagnant dans l'arrière-bouche et sous la langue y subissait une coagulation lente et partielle, s'y décantait spontanément et que des caillots *blancs* ont pu être extraits. Ne peut-on reconnaître là un équivalent de la coagulation plasmatique *in vitro* du sang des hémophiliques ?

Tendance aux hémorragies spontanées incoercibles, incoagulabilité du sang, coagulation plasmatique.

Le diagnostic d'hémophilie, ou au moins d'*état hémophilique vrai*, nous paraît indiscutable.

Mais la notion d'hérédité manque. On pourrait ajouter que l'hérédité épargne parfois une ou deux générations sans que la tare transmissible soit éteinte pour cela. Même sous cette réserve nous n'avons pu remonter à une tare héréditaire antérieure.

P.-E. Weil a observé un cas, demeuré unique, d'hémophilie congénitale pure sans antécédent héréditaire. Sommes-nous en présence d'un fait de cet ordre, ou devons-nous croire à une hémophilie sporadique non point acquise, certes — comment en serait-il ainsi ? — mais secondaire à la débilité de certains organes qui prennent chez le fœtus et l'enfant nouveau-né une particulière importance? Il est possible qu'il en soit ainsi et nous allons discuter cette hypothèse.

Il faut bien reconnaître toutefois qu'envisagées sous cet angle, les frontières de l'hémophilie vraie et de l'hémophilie sporadique sont singulièrement fragiles, et que la tentation est grande d'appliquer à l'une et à l'autre les mêmes considérations et les même hypothèses.

II. — Hémophilie et ictère congénital

Nous avons examiné plus haut avec quelques détails les caractères, par malheur incomplètement étudiés, en raison des circonstances, de l'ictère discret relevé chez l'enfant dès sa naissance, avant que se déclenchent les phénomènes hémorragiques. Il n'a pu s'agir, nous l'avons dit, d'un ictère révélateur d'une grande insuffisance hépatique.

Nous avons dit aussi que l'hypothèse d'une hémolyse congénitale n'est peut-être pas la seule qui puisse être discutée, que même par certains caractères cet ictère s'écarte du type clinique normal de l'ictère dit idiopathique du nourrisson. Nous nous sommes demandé si cet ictère ne pouvait pas être la traduction d'un certain degré de cholémie constitutionnelle, la signature d'un état léger de débilité hépatique congénitale.

Au surplus, nous n'avons pas attaché une importance excessive à cette discrimination, car dans un cas comme dans l'autre nous croyons qu'ici le foie peut être incriminé.

Si cette ictère est cholurique, cette affirmation n'a pas besoin d'être démontrée.

S'il s'agit d'un ictère hémolytique, cette hémolyse n'a fait qu'exprimer la fragilité globulaire excessive de l'enfant. Or, on le sait, depuis la sixième semaine de la vie intra-utérine jusqu'après la naissance, le foie est un siège actif de formation d'hématies secondaires, puis d'hématies nucléées. La moelle osseuse le remplace peu à peu. Pourquoi le foie ne serait-il pas rendu responsable

de la fragilité des hématies qui sont issues de lui ? Et s'il y a eu insuffisance hématopoïétique du foie, pourquoi cette insuffisance n'aurait-elle pas retenti sur les facteurs hépatiques d'équilibre de la coagulation sanguine ?

Ces considérations ne peuvent s'appliquer qu'à l'ictère idiopathique et temporaire du nouveau-né. L'ictère chronique du type Minkowski est, selon l'opinion admise par la plupart des auteurs depuis Chauffard, un ictère d'origine splénique.

Dans l'ictère hémolytique de l'adulte le foie n'intervient que pour une part obscure et très discutée.

Nous savons du reste que le raisonnement qui vient d'être tenté est par plus d'un point attaquable. Le foie n'est pas le seul organe producteur d'hématies, il n'est pas juste de l'incriminer seul d'une hyporésistance globulaire. D'autre part, et nous reconnaissons nous-même la très grande portée de ce nouvel argument : l'ictère idiopathique du nouveau-né est une affection des plus communes, et il ne s'accompagne pratiquement jamais d'un syndrome hémorragique. Si le foie intervient dans l'un et l'autre des phénomènes, la clinique nous montre que ces actions sont à peu près constamment dissociées.

Aussi préférons-nous considérer la coloration subictérique des téguments de l'enfant comme un signe de cholémie discrète, manifestation d'une débilité hépatique congénitale.

Et par l'intermédiaire de cette débilité hépatique a pu se constituer le vice sanguin qui a rendu possible l'incoercible hémorragie dont l'enfant a été victime.

III. — Hémophilie et diathèse hépatique maternelle

Pouvons-nous aller plus loin et invoquer une action homologue maternelle dans la constitution de cette débilité hépatique de l'enfant ?

La mère est robuste et bien portante. Elle n'a pas d'antécédent hépatique et ne présente pas de signe de cholémie familiale. Mais elle a mal supporté l'hypercholestérinémie de la grossesse, témoin de la suractivité des corps jaunes ovariens. Pendant toute la période de gestation elle a fait de la lithiase qui s'est manifestée par des crises subintrantes.

Nous avons d'autre part signalé le caractère familial de cette cholélithiase.

On connaît l'insuffisance hépatique physiologique de la grossesse. Un foie irrité par d'incessantes sollicitations calculeuses a forcément exprimé sa souffrance par une exagération de cette insuffisance.

Ne peut-on admettre un retentissement du foie maternel sur le foie fœtal ? Ne peut-on admettre qu'un foie momentanément insuffisant puisse agir par voie humorale sur le germe en gestation, et frapper en lui l'organe similaire, engendrer la débilité hépatique dont il a souffert ?

Ce n'est qu'une hypothèse.

N'oublions pas cependant qu'une grande susceptibilité lithiasique est un des équivalents de la grande famille biliaire de Gilbert et Lereboullet ; que par définition la diathèse cholémique est une diathèse transmissible, et qu'une fois transmise, rien ne s'oppose à ce qu'elle ait

engendré des troubles graves de la coagulation sanguine, puisqu'il existe une forme hémophilique non douleuse de la grande cholémie familiale, si protéiforme et si répandue.

Nous proposons modestement cette pathogénie de l'enchaînement mutuel des faits que nous avons observés.

D. — CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

Il faut conclure, et nous voulons rechercher les enseignements thérapeutiques de cette triste histoire.

Le traitement des états hémorragipares consiste à tenter la correction des vices sanguins fondamentaux qui les engendrent.

L'hémophilie, *si on a le temps de l'attaquer*, se corrige assez aisément, par les procédés qui donnent à l'organisme de l'enfant la thrombokinase qui lui manque. On arrive même, non sans lenteur, à réduire les stigmates sanguins.

La thrombokinase n'est pas, nous l'avons dit, une substance spécifique. C'est ce qui explique l'efficacité de plusieurs procédés thérapeutiques assez divers en apparence.

La médication sérique (sérum frais de cheval, sérum antidiphtérique) préconisée par P.-E. Weil, la *transfusion, par voie endoveineuse*, du sang d'un sujet indemne de la tare hémophilique apportent le lipoïde sanguin lui-même. Il faut remarquer ici que l'on peut transfuser soit du *sang pur*, soit du *sang citraté*. Ce dernier point peut paraître paradoxal, il n'en est rien. Feissly

(Strasbourg, 1921) a montré que le citrate est rapidement détruit et que la coagulabilité du sang du transfusé se trouve augmentée par la suite.

Certains auteurs ont eu un bon résultat de l'*injection sous-cutanée d'un sang étranger*, le sang du père de préférence. Le résultat général est toujours bon, mais on peut craindre des accidents locaux, en raison de l'importante dilacération que l'injection de sang peut faire subir au tissu sous-cutané du jeune hémophile.

Nolf et Herry utilisent la *peptone* en solution chlorurée à 5 p. 100, injectée dans les tissus profonds tous les 10 jours pendant 2 ou 3 mois. La peptone est un équivalent du lipoïde thrombokinésique et ses résultats sont excellents.

Nous n'insistons pas plus longtemps sur les autres médications qui ne peuvent que jouer le rôle d'adjuvants souvent utiles.

*
* *

Mais, dans le cas particulier de notre petit malade, le grand accident était déclenché, les thérapeutiques d'arrêt se sont montrées insuffisantes et nous n'avons pas eu le temps matériel d'amender le vice sanguin lui-même.

Nous ne pouvions faire mieux.

Il faut pourtant tirer une leçon des événements, et, nous inspirant des notions pathogéniques que nous avons exposées précédemment, nous pouvons émettre quelques propositions d'ordre pratique.

Tout d'abord, bien que la notion de l'hérédité hémophilique n'ait pu être mise en évidence, il conviendra de rechercher chez la jeune mère les stigmates sanguins de

cet état, qui, nous l'avons vu, peuvent être retrouvés chez des sujets indemnes de tout accident personnel. Cette recherche est aisée, et, si elle est positive, la thérapeutique sérique, sanguine ou peptonique, réduira le vice de coagulation, et peut-être rompra le charme maléfique de la transmission héréditaire. Et ne sera-t-il pas prudent de renouveler cette épreuve et cette thérapeutique à l'occasion d'une nouvelle gravidité ?

D'autre part, la recherche des petits signes de cholémie ou de fléchissement hépatique devra être poursuivie avec attention, afin que l'intervention thérapeutique puisse les amender en temps opportun.

La prédisposition lithiasique révélée par la première grossesse comporte enfin des indications diététiques et médicamenteuses spéciales, qui devront être remplies avec une rigueur plus grande encore le jour où une nouvelle maternité viendra à s'annoncer.

Ainsi seront sauvegardées la santé de la jeune mère et la vie de ses enfants à venir.

CONCLUSIONS

I. — L'hémophilie comprend deux ordres de faits, que définissent certains caractères cliniques et hématologiques communs : la tendance aux hémorragies spontanées incoercibles, le retard et certaines anomalies de la coagulation du sang.

Ces faits comprennent :

1° Une hémophilie essentielle héréditaire ;

2° Des états hémophiliques, sporadiques, non héréditaires, souvent secondaires.

II. — Les uns et les autres relèvent pathogéniquement d'un vice de la coagulation sanguine caractérisé essentiellement par la déficience d'un des éléments du sang (la thrombokinase) indispensables à la constitution de la thrombine en présence de laquelle le fibrinogène se précipite à l'état de fibrine coagulée.

III. — La condition première de ce vice sanguin nous échappe encore.

Le dysfonctionnement hépatique paraît en jeu dans un certain nombre d'états hémophiliques et il existe

une forme hémophilique de la cholémie familiale de Gilbert et Lereboullet.

Il n'a pas été mis en évidence avec sûreté dans l'hémophilie essentielle.

IV. — L'observation que nous relatons paraît être un fait d'hémophilie congénitale authentique, mais non héréditaire, dans lequel la première hémorragie provoquée a été suivie d'un dénouement fatal. L'intervention hépatique y est soulignée par la présence d'un subictère congénital peut-être plus cholémique qu'hémolytique, bien qu'on puisse écarter la notion d'une hépatite grave.

La grossesse de la mère a été marquée par une succession presque ininterrompue d'accidents de lithiase hépatique.

Peut-on expliquer l'hémophilie de l'enfant par une débilité hépatique congénitale, à laquelle l'irritation permanente et l'insuffisance consécutive du foie maternel n'ont peut-être pas été étrangères ?

V. — Les états hémophiliques s'amendent par les médications sérique, sanguine, peptonique. On cherchera à amender par ces moyens l'hérédité maternelle, peut-être latente, et on leur associera, pour prévenir les accidents des gestations à venir, les modificateurs du foie et de la nutrition générale.

BIBLIOGRAPHIE

Beco. — Une observation à propos du traitement prophylactique de l'hémophilie post-opératoire (13e Congrès de médecine, 1912).

Bichaut. — Hémophilie traumatique (Réunion méd. de la IIe armée. — Presse méd., 15 juillet 1915).

Bordet. — Les théories de la coagulation du sang (Baltimore, 1921).

Boyé. — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'hémophilie et de quelques états hémorragipares (Hémophilie expérimentale et comparée) (Th. Paris, 1909-1910).

Carnot. — Thérapeutique générale des syndromes hémorragiques (13e Congrès de médecine. Paris, 13-16 octobre 1912).

Chalier. — Traitement de l'hémophilie congénitale par la sérothérapie maternelle (Soc. méd. Hôp. Lyon, juin 1919).

Clément. — Deux cas d'hémophilie avec hémorragies incoercibles. Action d'arrêt d'un ferment fibrinogène : le coagulène (Progrès médical, 24 novembre 1917).

Coste. — Contribution à l'étude de l'hémophilie. Hématome (Th. Paris, 1899-1900).

Czyborra. — De l'hémophilie chez la femme (Monatschr. f. Geb. und Gyn., avril 1913).

Deléarde et Breton. — Hémophilie et anémie pernicieuse (Echo médical du Nord, 5 janvier 1908).

Déribéré-Desgardes. — Des arthropathies chez les hémophiles (Th. Paris, 1909-1910).

Dommartin. — Contribution à l'étude de l'hémophilie (Th. Paris, 1902-1903).

Esmein. — Note sur l'anatomie pathologique de l'hémophilie (Arch. mal. cœur, vaisseaux et sang, 1908, p. 532).

Feissly. — Action de la médication thromboplastique anticoagulante (Congrès de Strasbourg, 1921).

Finlay et Drennan. — Observations cliniques sur un cas d'hémophilie (Edinburgh medical Journal, juin 1916).

Fonio. — Des facteurs de la coagulation du sang hémophilique (Mitteil. a. d. Grenzgebiete, août 1915).

Génévrier. — Hémophilie, hémarthrose et décollement épiphysaire (Soc. de Péd., 20 mai 1919).

— Fracture juxta-épiphysaire du fémur chez un hémophile (Soc. de Péd., 19 avril 1921).

Gilbert et Carnot. — Les fonctions hépathiques (Naud, éditeur).

Gilbert et Lereboullet. — La cholémie familiale, 1902.

Goetz. — Un cas d'hémophilie (Soc. méd. de Genève. — Revue méd. de la Suisse romande, 20 février 1921).

Guillebeau. — Un cas d'hémophilie chez un bœuf (Virchow's Archiv, 1912).

Hallion. — Notions physiologiques sur la coagulation du sang (Journal médical français, janvier 1922).

Herry. — Actions coagulantes comparatives du sérum frais, des extraits d'organes frais et des extraits d'organes desséchés sur le sang et le plasma des hémophiles (Soc. biol., 19 mars et 9 avril 1910).

Hess. — Le sang dans les vaisseaux sanguins, dans l'hémophilie et dans les autres maladies hémorragiques (The John Hopkins hosp. medic. Society).

Isnard. — Un cas d'hémophilie de nature paludéenne chez la jeune fille, révélé, après un traumatisme, par des coliques hépatiques et néphrétiques (Th. Montpellier, 1905-1906).

Joltrain. — Action curative des transfusions de sang dans un cas d'hémophilie avec hémorragie grave post-opératoire (Congrès de Strasbourg, 1921).

Labbé (M.) et Laignel-Lavastine. — Les syndromes hématiques associés (hémophilie, purpura et anémie pernicieuse)

(Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang, 1911, p. 24).

Laumonier. — Hémophilie familiale (Le Correspondant médical, 1912).

Launay. — Contribution à l'étude des arthropathies et des hématomes chez les hémophiles (Th. Paris, 1899-1900).

Leclerc. — Un cas de grossesse chez une malade atteinte d'hémophilie compliquée de purpura infectieux (Lyon méd., 1908, p. 1225).

Leclerc et Chalier. — Hémophilie familiale. Essai d'auto-sérothérapie (Lyon méd., 13 octobre 1912).

Leenhardt. — Art. Hémophilie. *In* La Pratique des maladies des enfants.

Lequeux. — Les hémorragies graves du nouveau-né (Thèse Paris, 1907).

Lowenburg et Rubenstone. — Hémophilie. Données expérimentales sur le temps de coagulation du sang (Journ. amer. med. Assoc., 12 oct. 1918).

Lucas. — Coagulation du sang dans le purpura et l'hémophilie (Royal Soc. of med., Londres (Enfance), juillet 1918).

Mankienvitz. — Hémorragies rénales chez les hémophiliques (Zeitschr. für Urologie, 1913, p. 865).

Massary (De) et Pasteur Vallery-Radot. — Un cas d'hémophilie sporadique avec anémie mortelle (Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang, 1912, p. 669).

Méry, Salin, Wilborts. — Deux cas d'hémophilie familiale. Arthrite hémophilique simulant l'ostéo-myélite (Soc. de Péd., 11 fév. 1913).

Monro. — Traitement de l'hémophilie par l'émétine (Practitioner London, sept. 1918).

Moravitz et Lossen. — De l'hémophilie (Deutsche Arch. für klin. Med., 1908, Heft 1 et 2).

Neuffer. — Irradiation de la rate dans l'hémophilie (Münch. med. Woch. Munich, 14 janvier 1921).

Nobécourt. — Quelques considérations sur un enfant hémophile (Paris médical, 6 décembre 1919).

Nobécourt et Tixier. — Les injections de peptone de Witte dans

le traitement de l'hémophilie familiale et du purpura (13e Congrès de médecine, 1912).

Nobécourt et Tixier. — Les injections de peptone de Witte dans le traitement de l'hémophilie familiale et du purpura (Arch. mal. cœur, vaisseaux, sang, 1913, p. 397).

— Un cas d'hémophilie familiale et congénitale traité par des injections sous-cutanées de peptone (Soc. méd. hôp., 21 octobre 1910).

Nolf. — Physiopathologie de la coagulation du sang (Rapport Congrès de médecine, Paris, 1913).

Paucot. — Hémophilie héréditaire. Mort consécutive à une entorse du genou (Echo méd. du Nord, 30 juin 1912).

Pauleau. — Sur l'hémophilie et son traitement (Th. Montpellier, 1909-1910).

Pittaluga. — Un cas d'hémophilie (Arch. de card. y de hemato. Madrid, janv.-fév. 1920).

Pritchard. — Un cas d'hémophilie (Royal Soc. of med. (Enfance), Londres, juillet 1918).

Radovici et Iagnor. — Notions récentes sur le traitement de l'hémophilie (Presse médicale, n° 9, 26 février 1921).

— Le traitement de l'hémophilie par la peptone Witte : Une famille hémophilique (Paris médical, 26 février 1921).

Raymond et Rouquier. — Hémorragies intestinales chez un basedowien hémophile. Traitement par le sérum de lapin en état d'anaphylaxie (Soc. méd. hôp., 16 avril 1920).

Ribierre. — Art. « Hémophilie ». *In* Précis de pathologie interne.

Schilling. — Traitement de l'hémophilie par des injections de sang défibriné associé à la radiothérapie (Semaine médicale, 15 novembre 1911, p. 547).

— Sur le traitement de l'hémophilie (Münch. med. Wochensch., 31 octobre 1912).

Schwarz et Ottenberg. — La maladie hémorragique du nouveau-né, surtout au point de vue de la sérothérapie (Amer. Journ. of the med. sciences, juillet 1910).

Trembur. — Les injections de sérum dans le traitement de l'hémophilie (Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir., 1910, n° 1).

Triboulet, Albert Weil et Paraf. — Purpura, pseudo-hémophilie,

épistaxis répétés. Insuccès des différentes thérapeutiques. Radiothérapie. Guérison (Journ. de physiothérapie, janvier 1913).

Vannierre. — Contribution à l'étude de l'hémophilie articulaire (Th. Nancy, 1906-1907).

Verron. — Les accidents oculaires de l'hémophilie (Th. Bordeaux, 1906-1907).

Vigouroux. — Contribution à l'étude de l'hémophilie chez l'enfant (Th. Montpellier, 1899-1900).

Vogel. — Hémophilie et coagulation du sang (Zeitschr. f. klin. Medizin, 1910, nos 3 et 4).

Weil (P.-E.). — La cure de l'hémophilie par le traitement sérique prolongé (Acad. méd., 25 nov. 1919).

— Un cas d'hémophilie familiale guéri depuis 12 ans. Soc. méd. hôp. Paris, 1er juillet 1921).

— Etats hémorragipares chroniques. Hémophilie et hémogénie (Journal médical français, janvier 1922).

Weil (P.-E.) et Boyé. — Traitement des hémorragies par la médication sérique (Journal médical français, janvier 1922).

Welch. — Le sérum sanguin animal en tant que moyen de traitement de l'hémophilie des nouveau-nés (Amer. Journ. of the med. sciences, juin 1910).

— Le sérum humain normal comme moyen de traitement de l'hémophilie des nouveau-nés (Clinique pratique, janvier 1911).

Widal, Abrami, Brissaud. — Thérapeutique protéinique des syndromes hémorragiques (Presse méd., 1921, p. 182).

Wilson. — Arthrite hémophilique (Amer. Journ. of diseases of children, août 1919).

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Hémophilie congénitale mortelle et diathèse biliaire familiale,

par Paul Filippi.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 30 mars 1922.

Le Professeur,
DUCAMP.

Vu :

Montpellier, le 30 mars 1922.

Le Doyen,
E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 30 mars 1922.

Le Recteur,
Jules COULET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Montpellier. — *L'Abeille*, Imprimerie Coopérative Ouvrière
14, avenue de Toulouse. — Téléph. 8-78.